

LES
EXTRAITS ORGANIQUES
EN THÉRAPEUTIQUE
CARDIO-VASCULAIRE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 décembre 1933

PAR

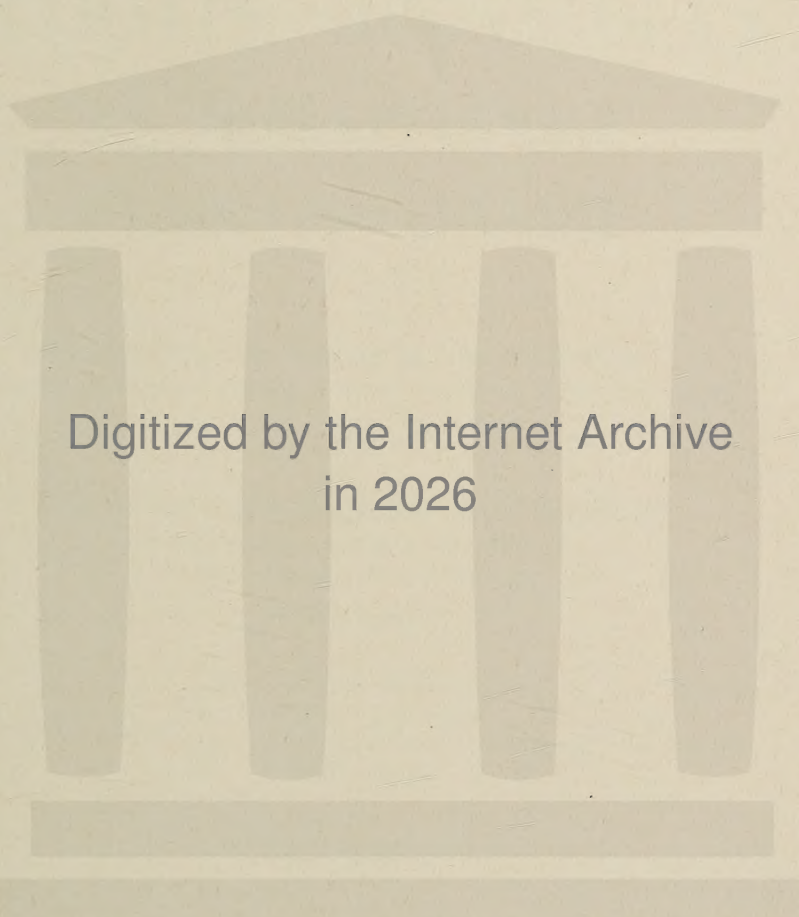
André-Antoine-Auguste SOUMAIRE

Elève du Service de Santé de la Marine
Né à LE PUY (Haute-Loire) le 25 Août 1909

Examinateurs de la Thèse	{	MM. CARLES, Professeur	Président.
		CREYX, Professeur.....	Juges.
		DELMAS-MARSALET, Agrégé.....	
		FABRE, Agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENE SAMIE
21-23, rue Teulère, 21-23

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES
EXTRAITS ORGANIQUES
EN THÉRAPEUTIQUE
CARDIO-VASCULAIRE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 décembre 1933

PAR

André-Antoine-Auguste SOUMAIRE

Elève du Service de Santé de la Marine
Né à LE PUY (Haute-Loire) le 25 Août 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, Professeur	Président.
		GREYX, Professeur.....	Juges.
		DELMAS-MARSALET, Agrégé.....	
		FABRE, Agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENE SAMIE

21-23, rue Teulère, 21-23

1933

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **POUSSON, MOURE, W. DUBREUIL**
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, AUCHE, SELLIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique chirurgicale infan-	ROCHER
Clinique chirurgicale.	DUPÉRIÉ.	tilaire et orthopédie	GUYOT.
Pathologie et thérapeuti-	CHAVANNAZ.	Clinique gynécologique...	
que générales.....	BEGOUIN.	Clinique médicale des ma-	CRUCHET
Clinique d'accouchements.	CARLES.	ladies des enfants.....	
Anatomie pathologique et	ANDERODIAS.	Chimie biologique et mé-	DELAUNAY.
microscopie clinique....	SABRAZES.	dicale.....	
Anatomie	VILLEMÍN.	Physique médicale et phar-	SIGALAS.
Anatomie générale et his-	G. DUBREUIL.	maceutique.....	
tologie	PACHON.	Médecine coloniale et cli-	BONNIN
Physiologie	LEURET.	nique des maladies exoti-	
Hygiène.....		ques.....	PETGES.
Médecine légale et déon-	LANDE	Clinique des maladies cuta-	DUVERGEY
tologie.....		nées et syphilitiques....	
Electroradiologie et clin.	RÉCROU	Clin. des mal. des voies urinaires..	ABADIE
d'électricité médicale..	CHEILE,	Clinique des maladies ner-	PORTMANN.
Chimie		veuses et mentales.....	
Botanique et matière mé-	GOLSE.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...	LABAT.
dicale	DUPOUY.	Toxicologie et hygiène ap-	
Pharmacie	MANDOUL.	pliquée.....	CREYX
Zoologie et parasitologie.	N.	Hydrologie thérapeutique	CAVALIE.
Médecine expérimentale..	TEULIÈRES.	et climatologie.....	
Clinique ophtalmologique.		Clinique dentaire.....	

MICHELEAU (Médecine générale).

MURATET (Anatomie pathologique). **GOLSE** (Pharmacie). **LACOSTE** (Histologie).

PERY (Obstétrique). **PERRENS** (Maladies mentales).

PAPIN (Chirurgie générale). **R. SIGALAS** (Parasitologie et sciences naturelles). **JEANNENEY** (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie	DUBECO.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Anatomie.....	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophthalmologie	BEAUVIEUX
	DAMADE.	Dermatologie et syphilogra-	
	PIECHAUD.	phie.....	JOULIA.
	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharma-	
		ceutique et toxicologie..	VITE.

COURS COMPLÈMENTAIRES :

MM.			MM.
Médecine opératoire	PAPIN	Puériculture	FAUGÈRE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Pharmacie chimique	N.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)		
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..			MM. N...
Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle			GOURDON
Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire			DELGUEL

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE, A MA MÈRE
JE LEUR DOIS TOUT

A MES FRÈRES MAURICE ET JEAN
A MA SŒUR

A TOUS CEUX QUE J'AIME
ET QUI M'AIMENT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
JACQUES CARLES

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
MÉDECIN DES HOPITAUX DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR
LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

DOCTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

AVANT-PROPOS

La thérapeutique des affections cardio-vasculaires a fait, depuis trois ans, un progrès considérable. Par suite d'un ensemble de circonstances dont la principale était, jusqu'à ces temps derniers, l'absence de préparations françaises, la découverte des extraits organiques est restée à peu près inconnue du grand public médical français.

Et cependant, depuis les travaux sur la digitaline et l'ouabaïne, aucun progrès aussi considérable n'avait été réalisé en cardiologie. Les résultats acquis, bien que d'une importance dont se rendront compte les lecteurs de ce modeste travail, laissent entrevoir des possibilités encore plus grandes lorsque la méthode aura été perfectionnée et que l'expérimentation pratiquée sur une plus large échelle aura permis une mise au point définitive de la technique.

A un point de vue plus général, la méthode que nous allons exposer se rattache indirectement à la méthode de Whipple (extrait hémopoïétique de foie), à celle de Castle (extrait hémopoïétique de muqueuse stomacale) et à plusieurs autres moins connues, mais également riches d'avenir : les substances biologiques, c'est-à-dire extraites des organes animaux, longtemps utilisées d'une façon un peu primitive, passent au premier plan de l'arsenal thérapeutique. Ce progrès considérable est lié intimement aux acquisitions récentes de la chimie biologique : les hormones cessent d'être abstractions et tous les dérivés du métabolisme cellulaire se révèlent peu à peu. Or, tous ces corps apparaissent doués d'une activité thérapeutique considéra-

ble ; supérieurs aux alcaloïdes et glucosides végétaux dont ils ne présentent pas les inconvénients, ils constituent la médication de l'avenir, et un chemin nouveau, riche de possibilités, s'ouvre devant nous¹.

1. Qu'il nous soit permis ici de remercier le « Laboratoire des Produits biologiques et vitaminés », qui a bien voulu nous permettre de consulter son importante documentation et a mis à notre disposition les quantités de Nucléocardyl nécessaires à notre expérimentation.

HISTORIQUE

LES HORMONES CARDIAQUES.

Depuis la plus haute antiquité, le tissu cardiaque et aortique fut utilisé contre les affections cardiaques.

Le moine Roger Bacon, « le docteur admirable », employait cette poudre tissulaire comme base de ses formules longévités et pour sa poudre de joie (*De retardendis senectutis accidentibus et auribus confirmandis*).

Mais il faut arriver en 1921 pour établir, à cette thérapeutique jusque-là empirique, des bases scientifiques.

Martinet, Renon, Haberlandt, Demoor, Loewi ont prouvé la différenciation extrême du muscle cardiaque et ont essayé expérimentalement l'action thérapeutique sur le cœur de produits extraits du muscle cardiaque.

Plus récemment, L. Binet, J. Verne et P. Gabriel ont montré que l'extrait d'oreillette droite est seul capable de faire réapparaître les systoles sur un cœur embryonnaire de poulet. Il semble qu'il existe réellement une hormone cardiaque spécifique sécrétée surtout dans le système de conduction du myocarde : sinus, nœud de Towara, faisceau de His. Mais cette notion est restée dans le domaine du laboratoire et n'a pas été utilisée réellement en clinique.

Toutefois, ces notions ouvrirent la voie aux chercheurs et bientôt des « hormones cardiaques » furent trouvées dans tout l'organisme, le sang, le pancréas, le foie, les muscles striés et même dans les excréments comme l'urine.

Le terme d'hormone cardiaque ne répond plus dans ces cas à la réalité : il a pu être justifié pendant quelque temps au titre « *hypothèse de travail* ». Nous allons montrer qu'il

s'agit de produits forts différents les uns des autres, tant au point de vue constitution chimique qu'au point de vue action pharmaco-dynamique.

L'hormone cardiaque est une réalité ; mais tous les produits dérivés d'autres organes que le cœur ne peuvent revendiquer ce nom et, pour éviter toute confusion, nous n'emploierons ce terme que pour désigner les produits préparés par Haberlandt et par Demoor et extraits du tissu cardiaque.

Nous allons examiner successivement les différents extraits viscéraux qui ont été réalisés ces dernières années pour aboutir à l'extrait musculaire qui semble bien réaliser le dernier mot de la thérapeutique moderne en matière de thérapeutique cardio-vasculaire.

La plupart de ces travaux ont été réalisés en Allemagne, mais nous devons citer particulièrement en France Vaquez et Santenoise qui ont, chacun dans leur domaine, ouvert la voie aux recherches et dont les noms ne devront pas être oubliés au milieu des nombreuses citations d'auteurs pour la plupart germaniques.

LES EXTRAITS PANCRÉATIQUES DÉSINSULINISÉS.

Vaquez et ses collaborateurs ont isolé un extrait pancréatique désinsulinisé doué de propriétés hypotensives et vasodilatrices.

Ce produit paraît semblable à celui extrait du pancréas par P. Gley et Kisthinos et obtenu par macération de pancréas dans un mélange eau-alcool acidulé. La solution débarrassée de l'alcool par évaporation contient l'insuline et la substance hypotensive ; les deux produits sont séparés par précipitation de l'insuline par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation.

Ce produit a été spécialisé sous le nom d'angioxyl.

Santenoise et ses collaborateurs ont isolé un autre produit

du pancréas : la vagotonine, dont le nom indique suffisamment les propriétés. Cette hormone accroît l'excitabilité réflexe et le tonus des centres parasympathiques, diminuant secondairement l'excitabilité du sympathique tout entier. Au point de vue qui nous occupe, cette substance ralentit le rythme cardiaque et apparaît comme régulatrice de la pression artérielle, ne se montrant comme hypotensive que lorsqu'il existe une hypertension liée à un dérèglement des mécanismes dont elle règle l'activité fonctionnelle.

Il faut rapprocher des extraits pancréatiques un produit extrait de l'urine humaine par Frey et Kraut et appelé Kallikréin ou Padutin et dont les auteurs invoquent une origine pancréatique par des déductions discutables.

Tous ces produits sont différents : l'angioxyl présente un effet hypotenseur immédiat, faible et de peu de durée, suivi d'une hypertension réactionnelle ; la vagotonine, à effet régulateur, n'a pas d'action hypotensive immédiate ; le padutin se rapproche de l'angioxyl, il a une action vasodilatatrice sur les petits vaisseaux périphériques et viscéraux, la tension s'abaisse passagèrement. Toutefois, aucun de ces produits n'est capable d'avoir sur le cœur ou sur les vaisseaux une action durable et il serait vain de vouloir les employer comme toni-cardiaques dans une myocardite ou comme hypotenseurs dans une néphrite chronique.

Sans vouloir nier l'action de ces produits dans des cas bien définis, il n'en est pas moins certain qu'ils ne constituent pas la médication spécifique de la plupart des troubles cardiaques.

LES EXTRAITS HÉPATIQUES.

Zuelzer a étudié en détails les effets d'un extrait hépatique qui contient un corps voisin de la choline et une substance analogue à la vagotonine. C'est-à-dire que cet extrait présente à la fois les propriétés régulatrices de l'hormone de Santenoiise et les propriétés hypotensives de l'acétyl-

choline. Donc augmentation du volume cardiaque et vasodilatation périphérique.

Ce produit, connu sous le nom d'Eutonon, a une action à échéance assez longue ; il agit aussi bien *per os* qu'en injection et semble avoir donné de bons résultats dans l'angine de poitrine.

LES EXTRAITS DE MUSCLES SQUELETTIQUES.

C'est en 1929 que parurent les premières publications de Schwartzmann (d'Odessa), sur un extrait tissulaire qu'il appela l'Hormocardial, nom qui suggère une idée d'hormone cardiaque et qui est à la base des nombreuses confusions que nous avons signalées plus haut. Toutefois, cette substance est préparée avec du muscle cardiaque, mais ne se différencie guère des produits préparés en partant des muscles périphériques.

En fait l'hormocardial, comme tous les produits qui en dérivent, est un produit dérivé du métabolisme des noyaux cellulaires, comme nous le montrerons, et son action élective remarquable sur le cœur n'est pas suffisante pour l'assimiler à une hormone cardiaque.

La base de la découverte des extraits musculaires repose sur un fait d'observation : certains auteurs avaient remarqué que si l'on fait faire à des sujets atteints d'angine de poitrine ou de claudication intermittente un exercice musculaire modéré et régulier, les crises s'espacent pour disparaître si l'exercice physique vient à être interrompu. Ce fait donnait à penser que le travail musculaire était susceptible de faire apparaître dans le sang des substances antispasmodiques et vasodilatatrices. Schwartzmann et ses successeurs se sont appliqués à rechercher cette substance et à l'extraire du tissu musculaire. Leurs recherches furent couronnées de succès : plusieurs préparations, toutes actives, sont actuellement préparées industriellement.

Schwartzmann a mis au point un second extrait, le Myos-

ton, dérivé du muscle périphérique et plus actif que l'hor-mocardial.

Fahrenkamp et Schneider ont mis au point le Lacarnol.

D'autres extraits furent préparés : le myosteat, le sarko-lyt, et enfin le nucléocardyl, qui représente le seul produit français de cette énumération.

D'autres substances sont à l'essai provenant, soit de la peau ou de la plèvre (Schwartzmann), soit de tissus embryonnaires (Ischlondsky), soit de petits vaisseaux (F. Lange). Les résultats montrent que les extraits tissulaires à action cardio-vasculaire n'ont pas encore dit leur dernier mot.

LES EXTRAITS MUSCULAIRES

Mais les résultats obtenus par l'emploi des extraits actuellement existants semble d'un intérêt suffisant pour justifier la vogue dont ils jouissent dans les pays de langue germanique et les nombreuses publications parues à ce sujet.

La diversité des produits actifs s'explique par le fait que de très nombreuses substances contenues dans les extraits d'organes réagissent sur la circulation. K. Félix a dressé un inventaire, d'ailleurs incomplet, de ces substances. Cet auteur a constaté que les substances protéiniques, comme les substances hydrosolubles et comme les graisses, possèdent un pouvoir hypotenseur. Les fractions grasses seraient particulièrement riches à cet égard. Les substances riches en azote, comme les bases puriques, les acides aminés, les peptides prédominent. On trouve également parmi les corps à propriétés hypotensives des sucres, de l'acide lactique et d'autres acides organiques.

Finalement, Félix en arrive à répartir les corps à propriétés hypotensives contenues dans les extraits d'organes en cinq groupes :

1^{er} Les bases puriques.

2^o L'histidine.

3^o L'arginine.

4° La lysine.

5° Les acides mono-aminés.

L'acide adénylique, sur lequel nous reviendrons, est inclus dans le groupe des purines, l'histamine dans celui de l'histidine et la choline dans celui de la lysine.

Ces données montrent à quel point le problème dont nous nous occupons était compliqué.

Certains dérivés de la guanidine (groupe de l'arginine) sont hypertenseurs ; d'autres, comme la sinthuline (déca-mithyline-diguanidine), sont hypotenseurs.

La chimie des extraits musculaires devrait localiser la question dans le groupe des bases puriques et éclaircir la pathogénie de l'angine de poitrine et des spasmes vasculaires.

PHARMACOLOGIE. ÉTUDE DU PRINCIPE ACTIF.

L'identification du principe actif des extraits de muscles n'a pu être réalisée que par des recherches patientes et continues. Il est évident *a priori* que ce principe actif était constitué par un ou plusieurs corps provenant du métabolisme tissulaire. Le test indiqué par R. Rigler et O. Schau-mann est assez aisé d'application et permet de se rendre compte de l'activité d'un produit : il consiste à observer chez l'animal, après injection intra-veineuse du corps à étudier, la réaction des vaisseaux coronaires ; ce phénomène est assez facile à observer et s'accompagne d'une accélération du pouls et d'un renforcement des battements cardiaques. Et cependant Rigler lui-même fit fausse route, puisque ses expériences l'amènèrent à la conclusion que le principe actif des extraits musculaires possédait la plupart des caractères chimiques et biologiques de l'histamine. A sa suite, de nombreux travaux ont montré que de nombreux acides aminés possédaient des propriétés analogues à celles des extraits musculaires et l'on pensa que ces derniers devaient leur action à des produits de désintégration des matières protéiques.

Fahrenkampf démontra alors que les produits avec les-

quels il expérimentait étaient dépourvus d'albumine, d'histamine et d'adrénaline. Ce sont Drüri et Szent-Györgi, dont les expériences furent faites sur le cœur des animaux à sang chaud, qui ont ouvert la voie en montrant la présence, dans les extraits musculaires actifs, de grandes quantités d'adénine et de nucléotides dérivés.

Toutes les recherches menées depuis, et principalement par Rigler et Schaumann, Lautenschlager, Lindner, etc., ont confirmé que les produits de dédoublement des acides nucléiniques sont bien les produits actifs des extraits musculaires.

Ils ont montré en effet que lorsqu'on réduit de tels extraits en cendres, celles-ci n'ont plus aucune action sur les vaisseaux coronaires. L'élément actif résiderait donc dans les nucléosides isolées de ces extraits de muscles.

De leur côté, Lindner et Rigler ont trouvé dans le sang de plusieurs malades présentant de l'angine de poitrine une très petite quantité d'acide d'adénil. Celui-ci serait le plus souvent mélangé aux éléments constitutifs de la cellule et à l'acide pyrophosphorique. Le plasma en contiendrait de très petites quantités.

La connaissance de ces faits a permis à la préparation des extraits musculaires d'immenses progrès, puisqu'il fut possible d'éliminer tous les produits de désintégration des albumines pour ne garder que ceux provenant de l'hydrolyse ménagée des nucléines, car ces travaux ont localisé exactement les dérivés de l'adénosine comme principalement actifs.

L'adénosine est un dérivé de l'adénine qui est une amine amino-purine. Théoriquement, on peut considérer l'adénosine comme formée par la combinaison de l'adénine et d'un sucre en C^5 , auquel 1, 2 ou 3 atomes d'hydrogène sont remplacés par le groupe $PO(OH)^3$.

Dans le cas d'un seul atome, il se forme de l'acide adénosine mono-phosphorique ou adénylique. Si 2 ou 3 atomes sont combinés, apparaissent des acides adénosines di ou tri-

phosphoriques, ces derniers peu intéressants dans le cas qui nous occupe.

Voici, d'après les plus récents travaux, les formules développées de l'adénine et de l'acide adénylique (Levene et Tipson, *Journal of Biological Chemistry*, 1932, n° 94).

Les nucléosides sont des acides nucléosides-phosphoriques. Ces produits peuvent être obtenus, ainsi que nous l'avons dit, par l'hydrolyse ménagée des acides nucléiniques. Industriellement, il y a, on le sait, deux sources d'acide nucléinique : la levure de bière et les noyaux cellulaires. Ces deux acides nucléiniques contiennent les mêmes nucléosides, mais il existe une différence dans la position de l'acide phosphorique entrant dans la molécule du nucléoside.

Ainsi que le démontre la formule ci-dessus, d'après Levene et Tipson, alors que dans l'acide adénylique du muscle, le groupe $\text{PO}(\text{OH})^2$ est attaché au cinquième atome de carbone du sucre, il serait attaché au troisième atome dans l'acide adénylique de levure.

Baumann et Bielschowski ont montré que les nucléosides de levure ont une action thérapeutique semblable, quoique moins énergique que les nucléosides dérivées des nucléines musculaires.

Ainsi que nous l'avons dit, l'acide adénylique semble le plus actif, encore que Druri et Szent-Györgi aient montré que l'acide adénylique, l'acide adénosine triphosphorique et l'adénosine avaient une action identique sur le cœur des animaux à sang chaud.

Toutes ces notions éclairent d'un jour tout nouveau la pathogénie de l'angine de poitrine : il semble que cette maladie, et peut-être d'autres affections circulatoires et spasmodiques, sont liées à un vice du métabolisme des nucléines. Les expériences de Ridler, de Schaumann et de Tothmann semblent corroborer cette façon de voir. Il s'ensuit que l'administration des extraits musculaires réalise une véritable thérapeutique de substitution, apportant à

l'organisme du malade une substance que ce dernier n'est plus capable d'élaborer en quantité suffisante.

Un fait curieux à constater est la similitude très accentuée qui existe entre la structure chimique des glucosides de la digitale et celle de l'adénosine. Ceci pourrait en partie expliquer l'action synergique remarquable de l'association simultanée ou successive de la digitale et des nucléosides.

Quant à la préparation de ces extraits musculaires, nous n'avons, du fait de leur spécialisation, que des renseignements incomplets. La méthode générale consiste à séparer les albumines des nucléines par une hydrolyse des premières. Les secondes sont alors attaquées par une hydrolyse incomplète et des purifications successives permettant d'enrichir en principe actif l'extrait obtenu.

Bien entendu, la matière première doit être aussi riche que possible en nucléines et l'emploi de muscles d'animaux jeunes permet d'obtenir un rendement intéressant, encore que la fabrication de ces produits soit fort coûteuse, et d'autant plus que l'extrait obtenu est plus riche en nucléosides.

Un laboratoire étranger est parvenu à mettre au point la préparation de l'acide adénylique du muscle, mais le prix de revient d'un tel produit en interdit, momentanément seulement, nous l'espérons, l'emploi.

Les diverses spécialités pharmaceutiques à base d'extraits musculaires ont d'ailleurs une composition variable suivant le mode de préparation adopté :

L'hormo-cardial contient de l'adénosine ;

Le lacarnol contient uniquement de l'adénosine ;

Le myostone contient surtout de l'acide adénylique et un peu d'adénosine ;

Le myosteat contient de l'acide adénylique ;

Le sarkolyt contient de l'acide adénylique.

Le nucléocardyl, seule préparation française de cette énumération, contient l'acide adénylique, l'acide adéno-

sine triphosphorique et l'adénosine, c'est-à-dire les trois produits actifs.

Nous signalons une action pharmaco-dynamique de ces dérivés nucléiniques : ils provoquent des contractions de l'utérus au repos chez le cobaye femelle vierge. Cette action n'est pas parallèle à l'action sur le cœur ; il semble au contraire que l'action sur le cœur diminue à mesure qu'augmente l'effet sur l'utérus. Cette dernière action serait en relations avec le nombre de molécules d'acide phosphorique. Le fait est contesté par de nombreux expérimentateurs, et nous ne signalons cet effet secondaire que pour mémoire, car l'administration thérapeutique des extraits musculaires n'a jamais donné lieu à aucun incident de ce chef.

LES INDICATIONS DES NUCLÉOSIDES VASO-MOTRICES.

Si les études théoriques et pharmaco-dynamiques de l'adénosine et de ses dérivés n'ont pas encore été poussées au degré souhaitable, les essais cliniques ont, par contre, été nombreux et ont permis de fixer la posologie et les indications de ces médicaments.

Conformément aux premiers renseignements recueillis, les nucléosides ont été essayées dans les affections en rapports avec un spasme artériel, c'est-à-dire, en premier lieu, l'angine de poitrine, les artérites périphériques et aussi dans l'hypertension. Dès l'abord, les extraits musculaires se sont révélés comme étant des anti-angineux types, et les contrôles avec l'électro-cardiogramme ont montré des modifications semblables à celles que déterminent le nitrite d'amyle ou la digitale (diminution de hauteur de l'onde T, parfois apparition de pouls bigéminé).

Les meilleurs résultats, suivant Brucher, ont été obtenus dans les formes suivantes :

1° Les formes ambulatoires avec violente oppression

rétro-sternale qui cloue le malade sur place, mais sans collapsus ni sensation d'angoisse ;

2° Les formes toxiques liées à l'usage ou à l'abus du tabac, du café ou du thé ;

3° Les formes vaso-motrices survenant chez les malades présentant des troubles névropathiques ou chez la femme au moment de la ménopause. Dans cette forme, l'angor s'accompagne d'autres phénomènes, également conditionnés par le spasme artériel : céphalée, cryesthésie, etc.

Dans l'aortite syphilitique, la médication s'est révélée absolument inactive. De même, l'effet est peu marqué dans les formes graves et anciennes d'angor avec sclérose des coronaires et formation de thrombose.

En ce qui concerne les indications secondaires, nous ne pouvons mieux faire que de citer Schwartzmann, dont les travaux se sont poursuivis incessamment depuis la mise au point de ses extraits musculaires :

« Au cours d'études ultérieures sur l'action clinique de l'extrait musculaire, j'ai signalé que cet extrait influence favorablement non seulement l'angine de poitrine dans ses manifestations si variées, mais qu'il exerce aussi une action des plus utiles sur l'asthme cardiaque et la dyspnée, sur divers symptômes végétatifs isolés (salivation et sueurs profuses paroxystiques), ainsi que dans les névroses végétatives, compliquées de palpitations, d'angoisses thoraciques, de refroidissement des mains et des pieds, de sensation d'engourdissement, de constriction de la gorge, de peur inconsciente, puis dans les congestions cérébrales coexistant avec de l'excitabilité générale et souvent accompagnées de sueurs profuses, dans les spasmes de l'œsophage, le laryngospasme.

» J'ai pu constater, en outre dans l'hyperacidité et dans l'ulcère de l'estomac, que l'extrait musculaire réduit le taux de l'acide chlorhydrique gastrique (grâce à sa propriété d'abaisser l'excitabilité exagérée du système nerveux végét-

tatif), et qu'il supprime la démangeaison dans le prurit sénile et dans certaines formes d'eczéma.

» Un grand nombre d'observations ont montré que l'action de l'extrait musculaire s'étend à toutes les régions du système nerveux végétatif. Il influence aussi très favorablement la sphère émotionnelle, en abaissant la réaction affective ou représentation à retentissement effectif désagréable.

Dans mes travaux, j'ai souligné encore à maintes reprises l'action générale tonifiante de l'extrait musculaire. »

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont insisté sur l'emploi des nucléosides comme complément à la cure digitalinique. Il est certain que la parenté chimique entre les nucléosides et la digitonoside permettait d'escompter une similitude d'action. Toutefois, il faut remarquer que l'action du glucoside digitalique est plus rapide et plus énergique ; mais les nucléosides, plus souples à manier, continuent et complètent l'action de la digitaline et permettent d'espacer les cures ou même de les supprimer dans les cas légers. C'est pourquoi de nombreux auteurs étrangers conseillent l'administration continue de nucléosides après la cure digitalique.

Le traitement par les nucléosides ne doit pas faire omettre la diététique habituelle à ces affections : le régime doit être assez pauvre en sel, en eau, en graisses. Beaucoup d'auteurs mentionnent des résultats thérapeutiques obtenus sans changement du régime alimentaire des malades.

MODE D'ADMINISTRATION. — POSOLOGIE.

La nouveauté de la méthode et les compositions diverses des produits commerciaux ont amené quelque confusion dans les techniques. A la lumière des travaux des nombreux cliniciens expérimentateurs, nous allons tenter de dégager des règles thérapeutiques qui ne seront que des

ordres de grandeur, mais qui indiqueront les limites d'utilisation de ces produits et permettront d'éviter ainsi tout incident thérapeutique.

Il faut se représenter que les nucléosides sont des éléments qui se trouvent normalement en petites quantités dans le sérum sanguin. Il ne saurait donc être question ici d'accumulation, comme le fait se produit pour la digitale. De plus, alors que la trinitrine, par exemple, n'est qu'une médication symptomatique, les extraits musculaires s'attaquent à la cause même de l'affection. C'est une thérapeutique substitutive, ainsi que nous l'avons démontré, comparable en tous points à un traitement opothérapique administré pour remplacer la carence de sécrétion de l'organe homologue. Il s'ensuit que c'est un traitement d'entretien devant être continué d'une façon plus ou moins discontinue suivant les cas, mais qui ne saurait être suspendue complètement, sous peine de voir les incidents initiaux se reproduire à une échéance plus ou moins lointaine.

La voie d'introduction du médicament varie suivant les produits et suivant l'effet à obtenir. Trois modes d'administration ont été expérimentés :

La voie intraveineuse (Fahrenkamp-Buchholz) ne peut être retenue ; elle donne lieu à quelques sensations désagréables (sensation de chaleur, rougeur de la face), et ne présente aucun avantage.

Les auteurs sont, en effet, unanimes à reconnaître que la médication donne des résultats absolument analogues quelle que soit la voie d'introduction : intraveineuse, intramusculaire ou buccale.

La voie intramusculaire, qui fut au début de cette médication très employée, l'est beaucoup moins aujourd'hui et semble ne présenter aucun avantage, même lorsqu'il s'agit de traitement d'attaque.

L'action n'est guère plus rapide qu'avec l'administration buccale.

L'administration *per os* est, à l'heure actuelle, à peu près la seule utilisée en thérapeutique courante : elle permet l'utilisation de produits moins purifiés et d'un prix plus abordable, ce qui est à considérer pour un traitement qui doit durer toute la vie.

Pour la même raison il est plus agréable pour le malade de n'avoir pas besoin de recourir quotidiennement à l'usage de la seringue. Dans un traitement d'entretien, le désagrément de la piqûre risque d'arrêter le malade aux premiers symptômes d'amélioration. Ajoutons que la purification plus ou moins poussée des produits n'a aucune influence sur l'efficacité thérapeutique, le pourcentage de matière active devant naturellement seul entrer en ligne de compte pour le choix des doses.

Les doses sont à peu près les mêmes qu'il s'agisse d'injections ou de gouttes administrées « *per os* ». Etant donné que le titre des solutions varie, nous ramènerons toutes les doses en poids de principe actif.

La solution injectable la plus pure est constituée par une solution à 2,5 pour mille d'acide adénylique du muscle sous forme de son sel sodique. Les doses injectées sont en général de 1 à 2 centimètres cubes, c'est-à-dire 0,0025 gr. à 0,005 gr. de principe actif.

Les préparations à prendre « *per os* » s'administrent à la dose de 2 à 5 centigrammes par jour en deux ou trois prises. Ces préparations sont, soit des comprimés (comme la préparation française), soit des solutions à 1 pour cent.

Ainsi que nous l'avons dit, la cure doit être presque continue. Fahrenkampff a observé que des malades continuaient l'absorption de nucléosides pendant des mois sans ressentir aucun trouble, mais si ces sujets suspendent trop longtemps la médication, il y a altération du bien-être ressenti et de l'état général, suivi de la réapparition des troubles pour lesquels le traitement avait été institué. La période pendant laquelle l'amélioration persiste sans nécessiter un nouveau traitement est d'autant plus longue

que la thérapeutique par les nucléosides a été plus prolongée, comme si la substance curative accumulée dans l'organisme arrivait à s'épuiser.

RÉSULTATS CLINIQUES.

Les extraits musculaires ont, depuis trois ans, été largement utilisés dans tous les pays de langue germanique et de nombreux auteurs ont publié leurs résultats et leurs statistiques.

Au début, alors que les indications étaient mal posées, les résultats, bien que fort intéressants, n'étaient pas ce qu'ils sont actuellement. Mais ces travaux ont permis de fixer les frontières du domaine des extraits musculaires, domaine dans lequel ces extraits possèdent une action indiscutable.

Hubert publie une statistique de 114 cas se décomposant ainsi :

83 angines ;

16 aortites syphilitiques ;

13 myocardites ;

2 myasthénies avec palpitations.

Tous ces cas ont été traités uniquement par les nucléosides administrés par voie buccale.

68 malades, soit 58 %, ont vu leur état nettement amélioré. Parmi les angines les résultats furent remarquables puisque 61 sur 83 (soit 73,5 %) ont vu leurs attaques supprimées ou atténuées.

Hubert fait remarquer l'importance de la tension artérielle : les résultats les meilleurs furent obtenus chez les malades ayant une tension artérielle relativement peu élevée. Chez 60 malades ne dépassant pas 16,5, 86 % de succès furent obtenus.

Il faut noter, enfin, que parmi les malades ne présen-

tant aucune amélioration, la plupart présentaient des affections surajoutées ou des complications graves.

Dans l'aortite syphilitique aucun succès ne fut enregistré.

Dans les myocardites, Hubert signale la disparition d'extra-systoles qui duraient depuis des années.

Cet auteur signale enfin que des rechutes se sont produites chez 10 malades et recommande, pour les éviter, un traitement prolongé.

Dans l'ensemble, Hubert se montre extrêmement satisfait des résultats observés.

Nilson a, de son côté, rapporté une statistique de 47 malades traités. Sur 18 malades atteints d'angor vraie, 12 ont été très améliorés, 3 l'ont été légèrement et 3 autres n'ont été nullement influencés.

Les résultats ont été moins bons dans l'angine de poitrine névropathique, l'arythmie permanente, la myocardite.

Ludwig reconnaît les excellents effets dans l'angine de poitrine : 8 succès sur 8 cas traités. Il signale que chez les brightiques graves avec hypertension élevée, les nucléosides ont eu une très heureuse influence sur les insomnies et sur l'angoisse.

Fahrenkampff a présenté une statistique de 150 cas avec un fort pourcentage de cas favorables où les accidents ont disparu depuis plusieurs mois.

Cet auteur signale que les malades déterminent très facilement la dose qui leur est nécessaire pour éviter tout malaise, cette dose est parfois infime. Des sujets se traitent ainsi continuellement sans ressentir aucun trouble.

Buchholz rapporte 11 cas d'angor avec 7 succès complets. 2 améliorations et 2 échecs. Cet auteur signale également la disparition des extra-systoles et il pense que les nucléosides améliorent certainement la conductibilité de l'oreillette au ventricule, empêchant la production des irritations anormales qui aboutissent à l'extra-systole.

Risché rapporte également d'excellents résultats dans l'angine de poitrine.

A un point de vue plus technique, il faut signaler les travaux de Fahrenkamp et Schneider qui ont vérifié avec l'électro-cardiogramme l'effet de l'administration de nucléosides. Chez les malades atteints de lésions cardiaques variées s'accompagnant d'arythmie permanente avec fibrillation auriculaire, ils ont vu, après l'administration de nucléosides, les contractions ventriculaires se ralentir en même temps qu'à l'électro-cardiogramme la fibrillation était remplacée par la tachysystolie auriculaire.

Dans d'autres cas, ils ont constaté la réapparition de l'onde P en même temps que se régularisaient les contractions ventriculaires. Fahrenkamp insiste sur l'effet bradycardisant de ces substances lorsqu'elles sont administrées simultanément avec la digitale.

Dans le même ordre d'idées, Buchholz signale que l'action de la digitale serait renforcée et rendue plus rapide après une phase de préparation par les nucléosides.

Nous pourrions multiplier ces analyses : nous nous sommes contentés de rapporter fidèlement la pensée des auteurs qui ont donné des précisions sur leur expérimentation et des statistiques.

ACCIDENTS. — CONTRE-INDICATIONS.

Malgré la nouveauté de la méthode et l'étalonnage physiologique encore incertain du début, les expérimentateurs sont unanimes à constater l'absence d'accidents, l'inocuité de la méthode.

Tout au plus a-t-on constaté (Fahrenkamp, Ludwig), provoqués par la voie intra-veineuse choisie comme porte d'entrée, quelques incidents tout au plus désagréables, tels que sensation de chaleur passagère, rougeur de la face, crampes épigastriques. L'administration des nucléosides « per os » n'a jamais donné lieu au moindre épiphénomène.

Quant aux contre-indications, le fait que l'adénosine et

ses dérivés phosphorés sont des produits intermédiaires du métabolisme cellulaire, le fait que le sérum sanguin en contient à l'état physiologique, suffisent pour comprendre l'absence de contre-indications révélée par l'expérimentation.

OBSERVATIONS.

OBSERVATION I

(Drucker).

Femme âgée de 46 ans, néphrite scléreuse, syndrome angio-spastique apparu au cours de la ménopause. Aux crises cardiaques se surajoute bientôt la céphalée fronto-pariétale, des vertiges et des bouffées de chaleur. Traitement : XXV gouttes quotidiennes d'une solution d'extraits musculaires, 3 fois par jour.

Au bout de quelques semaines de traitement, la malade, très améliorée, peut faire de longues marches et ne présente plus que des crises angineuses très espacées et très peu intenses.

OBSERVATION II

(Drucker).

Homme âgé de 51 ans, diabétique, crises d'angor vraie. Traitement par les nucléosides. Grosse amélioration, les crises se font très rares et très faibles.

Suppression du traitement. — L'amélioration persiste pendant 2 mois, puis les crises réapparaissent, d'abord espacées puis de plus en plus fréquentes.

Reprise du traitement. — L'amélioration primitive revient rapidement et se maintient grâce à un traitement continu.

OBSERVATION III

(Fahrenkamp et Schneider).

Femme de 81 ans. Douleurs angineuses ne lui permettant plus de quitter la chambre. Traitement : mise au repos, au lit et administration de nucléosides à l'exclusion de tout autre médicament.

Au bout de 10 jours la malade peut prendre des bains sans ressentir la constriction rétrosternale; après 3 semaines elle quitte la

clinique après avoir pu faire une promenade d'une heure à pied et sans avoir ressenti la moindre douleur.

OBSERVATION IV

(Fahrenkampf et Schneider).

Homme de 48 ans, artério-scléreux, capacité de travail très réduite par suite de crises angineuses fréquentes. Traitement : repos absolu au lit et administration de nucléosides « per os ».

Après 5 semaines de traitement, le malade quitte la clinique : bon état général, disparition des crises. Le malade continue à prendre de petites doses de Nucléosides deux fois par jour et a complètement récupéré sa capacité de travail.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance du Docteur Dujestil).

Femme âgée de 32 ans. — Asphyxie des extrémités. Cyanose des doigts et des orteils dès les premiers froids.

Administration de nucléocardyl à la dose de deux comprimés par jour pendant toute la période froide. Les accidents ont complètement disparu et la suppression du traitement pendant l'hiver permet de les faire revenir à volonté.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance du Docteur Dujestil).

Homme âgé de 41 ans — Wassermann négatif. Se plaint de gêne rétro-sternale avec douleurs dans le bras gauche (zone du cubital). En même temps sont apparus des vertiges et des céphalées témoins d'une tension en montée. En réalité au Vaquez la pression artérielle n'était que de 18-10 et non en rapport avec les troubles ressentis.

A l'auscultation claquement du second bruit.

Le malade ne pouvait interrompre ses occupations. Nous lui prescrivîmes uniquement du nucléocardyl à la dose de 6 comprimés par jour pendant les 10 premiers jours, et de 10 ensuite.

Le malade, revu après quatre semaines, a retrouvé ses possibilités normales de travail. Tous les symptômes subjectifs avaient disparu. T. A. 17-8.

Traitement d'entretien : 2 comprimés quotidiens de nucléocardyl pendant 10 jours sur 15.

Depuis 4 mois et demi le malade n'a ressenti aucun trouble.

CONCLUSIONS

I. Une voie nouvelle a été ouverte ces dernières années en thérapeutique cardio-vasculaire par la découverte de l'action pharmaco-dynamique de certains extraits organiques.

II. Les extraits de cœur, de pancréas, de foie, ont permis de situer la question, mais ce sont les extraits de tissu musculaire qui ont apporté jusqu'ici la solution la plus satisfaisante.

III. La chimie révèle que les corps actifs contenus dans les extraits musculaires sont des glucosides phosphorés dérivés d'une base purique : l'adénine.

Ce sont : l'adénosine et ses acides mono, di et tri-phosphoriques.

Ces corps sont issus de métabolisme intermédiaire des nucléines.

IV. Les nucléosides ont une action toni-cardiaque et hypotensive, mais leur principal intérêt réside dans leur action anti-spasmodique sur les vaisseaux coronaires, viscéraux et périphériques.

Les nucléosides vaso-motrices contenues dans les extraits musculaires constituent la médication spécifique de l'angine de poitrine et des spasmes vasculaires (claudication intermittente).

V. Les nucléosides ont la même action thérapeutique et la même posologie quelle que soit la voie d'introduction. L'administration « per os » semble préférable.

VI. La médication par les extraits musculaires est une médication substitutive, c'est-à-dire que les manifestations cardio-vasculaires cesseront aussi longtemps que le traitement sera poursuivi, mais réapparaîtront en cas de suppression de la thérapeutique.

VII. Les nucléosides ne donnent lieu à aucun phénomène d'accoutumance ou d'accumulation. Ils ne présentent aucune toxicité. Cet ensemble de propriétés permet leur emploi suivi lorsque l'état du malade l'exige.

VIII. Les nucléosides sont également des toni-cardiaques complétant l'action de la digitale et utilisés avec succès dans l'intervalle des cures digitaliques qu'ils permettent d'espacer.

IX. Les résultats obtenus par l'emploi des nucléosides, rapportés par de nombreux expérimentateurs, montrent leur grande efficacité dans les affections suivantes :

Angine de poitrine ;
Claudication intermittente ;
Hypertension essentielle ;
Asthme cardiaque ;
Névroses végétatives.

X. Une acquisition thérapeutique très intéressante a été réalisée par la découverte des nucléosides vaso-motrices. La maniabilité et l'efficacité de ces substances, leur absence de toxicité, leur assureront une place très importante dans l'arsenal thérapeutique moderne.

Vu,
Le Doyen.
p. le Doyen, l'Assesseur
J. GUYOT.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
Jacques CARLES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 16 décembre 1933
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER,

BIBLIOGRAPHIE

- B. Buchholz.** — « Recherches cliniques avec l'hormone cardiaque », Lacarnol, *Deutsche medizinische Woch.*, 1931.
- L. Binet, Verne et Gabriel.** — « Actions des hormones cardiaques sur le cœur de poulet en culture *in vitro* », *Soc. Biologie*, 23 juillet 1932.
- Czezowska** (Mme Z.). — « Action de l'extrait des muscles striés « myostriatol » dans l'hypertension artérielle et son influence sur le niveau de la pression moyenne », *Polska Gazeta Lekarska*, n° 38, 1932.
- Cossio** (P.) et **Berconski** (I.). — « L'effet hémodynamique des prétendues hormones cardiaques dans l'insuffisance du myocarde », *La semana Medica*, n° 224, 27 octobre 1932.
- Callazo** (J. A.), **Puxal** (J.) et **Torres** (I.). — « Les hormones cardiaques, l'acide lactique et le glucose dans le sang », *Archivos de medicina, cirugía y especialidades*, n° 21, 27 mai 1933.
- Darin** (O.). — « Sur les extraits pancréatiques désinsulinisés », *La Riforma di clinica, Terapia e scienze affini*, n° 2, 1930.
- Drucker.** — « Recherches sur l'extrait musculaire « Lacarnol » et son action sur l'appareil circulatoire », *Therap. d. Gegenwart*, n° 4, 1931.
- Drugsch, Horstens et Rothmann.** — « Sur la présence de l'extrait hormonal, dit circulatoire », *Medizinische Klinische*, n° 38, 1931.
- Dicker.** — « Modification de la pression artérielle après injection de substances extraites de l'urine des sujets normaux et des malades hypertendus », *Presse médicale*, 21 juin 1933.
- Fischer, Muller et Zuelzer.** — « L'action de l'« Eutonon » sur le cœur isolé du mammifère », *Medizinische Klinische*, n° 15, 1928.
- Fontaine et Jung.** — « Contribution à l'étude de l'action hypotensive de certains extraits organiques », *Annales de médecine*, n° 4, 1930.
- Frey et Krauch.** — « Une hormone pancréatique hypotensive », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 8, 1928. *Archives of experimental pharmacology and pathology*, 1928, n° 1.
- Frey** (E. K.). — « Au sujet d'un nouveau produit de sécrétion interne du pancréas, l'hormone circulatoire du pancréas « Kallikréine » et ses indications thérapeutiques », *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 8 octobre 1931.

- Fahrenkampff et Schneider.** — « Essai comparatif d'une préparation de muscle cardiaque (hormo-cardiol) et d'un extrait de muscle squelettique (Lacarnol) », *Mediz. Klinische*, 1930, n° 2.
- Fahrenkampff.** — « D'un nouveau traitement sur l'angine de poitrine par des extraits musculaires », *Aertztliche Rundschau*, n° 1, 1931.
- Frey (E. K.).** — « Hormone circulatoire et sécrétion interne », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 47, 29 novembre 1929.
- Frey, Kraut (H.) et Werle (E.).** — « Les effets hypoglycémisants de la kallikréine », *Klinische Woch.*, n° 20, 14 mai 1932.
- Felix (K.).** — « La chimie des substances régulatrices de la circulation », *Klin. Woch.*, n° 5, 1933.
- Gley.** — « Ce qu'il faut penser des hormones cardiaques », *Progrès médical*, 17 avril 1930.
- Giroux (R.) et Kisthinos.** — *Les extraits pancréatiques désinsulinisés en thérapeutique*. Un volume, Masson, Paris, 1931. — *Gazette médicale de France*, 15 juillet 1931.
- « Les extraits pancréatiques désinsulinisés dans le traitement de la maladie de Raynaud », *Bulletin médical*, 28 février 1931.
- Guenard.** — « Les extraits pancréatiques désinsulinisés dans l'angine de poitrine », *Société Méd. et Chir. de Bordeaux*, 19 mars 1931.
- Haberlandt.** — « Les extraits cardiaques en thérapeutique cardiaque », *Wiener Klin. Woch.*, n° 48, 1923.
- Hallion.** — « Sur la présence de substances cardio-stimulantes dans les tissus du cœur », *Revue pratique de biologie appliquée*, avril 1929.
- Haberlandt.** — « Recherches pharmacologiques sur une préparation d'hormones cardiaques », *Mediz. Klin.*, 1929, n° 9.
- Hochrein.** — « Traitement hormonal des troubles circulatoires », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 32, 1931.
- Hildebrandt et Mugge.** — « Recherches comparatives sur l'action du « Lacarnol » et de la co-zymase sur les vaisseaux coronariens du cœur », *Kliniz. Woch.*, n° 24, 1931.
- Hubach (G.).** — « Recherches sur le « Lacarnol », *Fortschritte d. Therapie*, n° 14, 1931.
- Joos (G.).** — « Le contenu en adénine-nucléotide et en adénine-nucléoside des extraits d'organes agissant sur la circulation et mis dans le commerce », *Klinische Woch.*, tome II, n° 46, 12 novembre 1932.
- Kriegel.** — « Influence du système nerveux et des hormones sur l'activité cardiaque », *Klinis. Woch.*, n° 20, 1931.
- Krumeich (A.).** — « Examen clinique des effets de médicaments sur l'hypertension », *Archiv. für Med.*, n° 5, janvier 1933.
- Lange.** — « Abaissement de la pression sanguine à l'aide de substances organiques extraites du corps », *Munchener Med. Woch.*, n° 49, 1930.
- Leschke.** — « Expérimentation clinique d'une hormone circulatoire », *Munch. Med. Woch.*, n° 36, 1930.

- Ludwig.** — « Recherches cliniques sur les effets du muscle cardiaque et des muscles squelettiques en cas de maladies de la circulation », *Klin. Woch.*, n° 33, 15 août 1931.
- Lange.** — « Le rôle de certaines substances dans la régulation de la circulation et sa signification dans l'hypertonie », *Klin. Woch.*, n° 5, 1933.
- Martinet (A.).** — « Opothérapie cardiaque », *Compte rendu Académie de méd.*, 14 juin 1921.
— « Opothérapie cardiaque », *Revue médicale*, n° 50, 1921.
— « Opothérapie cardiaque », *Presse médicale*, n° 61, 1921.
- Mouzon.** — « Que doit-on penser des hormones cardiaques? », *Presse méd.*, n° 37, 1928.
- Major (B. H.).** — « Facteurs chimiques réglant la pression sanguine », *The American Journal of the Medical Sciences*, n° 1, 1932.
- Nordmann.** — « Le traitement de la thrombo-angéite par l'hormone circulatoire de Frey », *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, septembre 1930.
- Orsi (A.) et Ponteni (L.).** — « L'action de l'acide adénylique sur le cœur et les vaisseaux confrontés avec la théorie des hormones cardiaques », *La Clinica Medica Italiana*, n° 8, août 1932.
- Poczka.** — « Observations sur le traitement des maladies de cœur et des vaisseaux par les produits intitulés « hormones cardiaques », *Deutsche Mediz. Woch.*, n° 18, 1931.
- Renon.** — « L'action des extraits cardiaques en clinique », *C. R. Ac. de Méd.*, 21 juin 1921.
- Rubensohn.** — « Sur l'hormone cardiaque Eutonon et son action », *Med. Klin.*, n° 40, 1930.
- Rigler et Schaumann.** — « Influence sur la dilatation des coronaires des produits de désintégration des noyaux cellulaires », *Klin. Woch.*, n° 37, 1930.
- Rigler et Lindner.** — « Influence des produits de la désintégration des noyaux cellulaires sur la dilatation des vaisseaux coronaires », *Arch. für Genant. Physio.*, 1931, n° 6.
- Rothberger.** — « Objections au sujet de l'hormone cardiaque », *Med. Klinis.*, n° 41, 1931.
- Rathery et Derot.** — « Essai clinique de la vagotonine de Sante-noise », *Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 30 octobre 1931.
- Ravina et Deschamps (Noël).** — « Extrait organique et spasme artériel. Un aspect nouveau de la question des hormones cardiaques », *Presse médicale*, 23 novembre 1932, n° 94.
- Schwartzmann (J. S.).** — « Une nouvelle méthode de traitement de l'angine de poitrine », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 43, 1929.
— « Une nouvelle méthode de traitement de l'angine de poitrine », *Baris Médical*, 8 mars 1930.
— « Muscle extract in the treatment of angina pectoris and intermittent claudication », *British Medical Journal*, 21 mars 1931.

- Schramm.** - - « Sur un cas d'endo-artérite oblitérante syphilitique guérie par la Kallikréine », *Mediz. Klin.*, n° 48, 1930.
- Scharpff.** — « Le traitement de l'hypertension par l'hormone circulatoire de Frey et Krant, « Padutin ou Kallikréine », *Deutsche Mediz. Woch.*, n° 16, 1931.
- Szalzmann.** — « Observations cliniques et expérimentales sur l'action de la « Padutin », du « Lacarnol » et de l'« Eutonon », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 20, 1931.
- Schwartzmann** (M. S.). — « Muscle extract treatment of some grave vasculaire diseases », *British Medical Journal*, 21 mars 1931.
- Singer** (R.). — « Résultats pratiques de la thérapeutique par les hormones cardiaques », *Wiener Klinische Woch.*, n° 2, 1931.
- Schretzenmayr** (A.). — « L'action des « hormones » circulatoires sur le tonus des vaisseaux », *Zeitschrift für Kreislauff.*, n° 8, 1932.
- Santenaise, Verdier et Vidalovitch.** — « Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique régulatrice de l'activité vagale « vagotonine », *Revue française d'endocrinologie*, n° 3, 1930.
- Santenaise.** — « Spécificité de la myotonine », *Progrès médical*, n° 50, 1932.
- Santenaise, Brieu, Fuchs et Vidalovitch.** — « Sur l'action hypoglycémisante propre de la vagotonine », *Ac. de Méd.*, 1^{er} mars 1932.
- Schwartzmann** (J. S.). — « Sur quelques extraits d'organes et de tissus à action antiasthmatique, antispasmodique et tonifiante », *Presse médicale*, n° 88, 4 novembre 1933.
- Santenaise, Merklen, Vidalovitch et Franck.** - « Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine », *Presse médicale*, 11 nov. 1933.
- Tiemann.** — « Le traitement de l'angine de poitrine et de la claudication intermittente », *Munchener Mediz. Woch.*, n° 12, 1931.
- Van den Velden.** — « Thérapeutique par les hormones circulatoires », *Deutsche Mediz. Woch.*, n° 15 et 16, 1931.
- Zuelzer.** — « L'hormone cardiaque « Eutonon », *Mediz. Klin.*, n° 39, 1927.
- « La signification de l'hormone cardiaque « Eutonon », *Mediz. Klin.*, n° 19, 1930.
- Zuelzer et Salomon.** — « Sur l'hormone cardiaque « Eutonon » contenue dans le foie », *Zeitschrift für d. ger. experim. Mediz.*, nos 3 et 4, tome 66.
-

Imprimerie René SAMIE, 21, 23, rue Teulère, Bordeaux. — 1933.

